

**Erfahrungen mit Vincristinsulfat
bei der Behandlung maligner Tumoren**

von

Konrad Richter

aus

Berlin

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. L. Demling

Erfahrungen mit Vincristinsulfat bei der Behandlung maligner Tumoren

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg



vorgelegt

von

Konrad Richter

aus

Berlin

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. G. Koch

Referent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 18. 7. 1972

Herrn Professor Dr. L. Demling, Direktor der
Medizinischen Universitätsklinik Erlangen, danke
ich für sein Interesse an dieser Arbeit und die
Übernahme des Referates.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. G. Hartwich
für die Überlassung des Themas und die sachdien-
lichen theoretischen und praktischen Hinweise.

I N H A L T

	<u>Seite</u>
I. Einleitung.....	1
II. Material und Methode.....	3
1. Patientengut.....	3
2. Anwendungsweise.....	9
3. Dosierung.....	10
4. Untersuchungen während der Behandlung.....	10
III. Ergebnisse.....	11
1. Behandlungserfolge.....	11
2. Wirkungseintritt.....	16
3. Dosisabhängigkeit des Erfolges.....	16
4. Erfolgsdauer.....	17
5. Nebenwirkungen.....	18
IV. Besprechung der Ergebnisse.....	22
V. Zusammenfassung.....	25
VI. Literatur.....	26

I. EINLEITUNG

Die Behandlung maligner Tumoren gewinnt durch deren in neuerer Zeit statistisch gesicherte Zunahme immer mehr an Bedeutung. Echte Krebsheilungen sind nach wie vor nur durch Operation und Bestrahlung zu erreichen. Voraussetzung dafür ist, daß der Tumor möglichst frühzeitig entdeckt wird. Trotz aller Anstrengungen im Hinblick auf eine verbesserte Frühdiagnostik werden viele Malignome zu spät entdeckt, wenn sie nicht mehr operabel oder bestrahlbar sind. Erst in diesen Fällen ist eine zytostatische Behandlung indiziert.

Zur Behandlung stehen eine Reihe von zytostatisch wirksamen Medikamenten zur Verfügung, die in Monotherapie oder in Kombinationsprogrammen angewendet werden können. Nach neueren Ergebnissen scheint die Kombinationsbehandlung mit mehreren Zytostatika mit möglichst unterschiedlichem Angriffspunkt der Monotherapie überlegen zu sein (14). Waren die Kombinationsprogramme bisher rein auf empirischer Basis entstanden, so scheint in jüngster Zeit durch Verwertung proliferationskinetischer Daten eine gezieltere Kombination möglich zu sein (16). Dabei wird versucht, nach vorheriger Synchronisation des Tumorwachstums die zytostatische Effizienz in einem zweiten Schritt zu erhöhen (17).

Eine wichtige Substanz bei der Bekämpfung maligner Tumoren ist Vincristinsulfat* (15). Vincristinsulfat gehört zu den zytostatisch wirksamen Alkaloiden der tropischen Immergrünart *Vinca rosea* Linn. (23). Als Spindelgift blockiert es den Mitoseab-

*Vincristin^(R): Eli Lilly GmbH, Gießen.

lauf zwischen Prophase und Metaphase, ähnlich wie die schon länger bekannten Colchicinderivate (2, 7, 10).

Besonders wirksam ist Vincristinsulfat bei der Behandlung der akuten Leukämie des Kindesalters und wird allein oder in verschiedenen Kombinationsschemata zur Remissionseinleitung häufig angewendet (12, 18, 21).

Darüberhinaus ist Vincristinsulfat wirksam bei der Behandlung lympho-retikulärer Tumoren (1, 4, 6, 13, 19, 20, 25, 26). Neuerdings scheint Vincristinsulfat Bedeutung zu gewinnen als wichtiger Baustein in zytostatischen Kombinationsprogrammen bei der Behandlung solider Tumoren (3, 11, 24), insbesondere bei der zytostatischen Behandlung teilsynchronisierter Tumoren (14).

Wir haben Erfahrung mit Vincristinsulfat bei der Behandlung von 67 Patienten mit malignen Tumoren. Vincristinsulfat wurde in Monotherapie und in verschiedenen Kombinationsprogrammen angewendet, so im sogenannten ViDaP-Schema bei der Behandlung akuter Leukosen (9) und zur Synchronisationsauflösung in Kombination mit Ifosfamid*.

* Ifosfamid: Asta 4942, Asta, Brackwede.

II. MATERIAL UND METHODE

1. Patientengut

Zur Auswertung gelangten 67 Krankenblätter tumorkrankter Patienten, die in den letzten Jahren in der Medizinischen Universitätsklinik in Erlangen behandelt worden waren.

Aus den Krankheitsverläufen wurden die Abschnitte ausgewertet, in denen Vincristinsulfat allein oder in Kombination mit anderen zytostatisch wirksamen Substanzen zur Anwendung kam.

23mal kam Vincristinsulfat als erstes Zytostatikum zum Einsatz. 44mal war bereits eine zytostatische oder radiologische Behandlung vorausgegangen.

Bei allen Patienten war das Tumorgeschehen so weit fortgeschritten, daß operative oder strahlentherapeutische Maßnahmen nicht mehr in Frage kamen.

Zur Behandlung gelangten 13 akute Leukosen, 5 Patienten mit einem akuten Schub einer chronischen myeloischen Leukämie, 1 lymphatische Plasmazell-Leukämie, 12 Patienten mit fortgeschrittener Lymphogranulomatose, 8 Lymphosarkomatosen, 7 Retothelsarkomatosen, 1 maligne Retikuloose sowie 21 solide maligne Tumoren.

Einzelheiten über die behandelten Patienten, ihr Alter und Geschlecht, genaue Diagnose, Art der Vorbehandlung, Höhe der Einzeldosis Vincristinsulfat sowie die erreichte Gesamtdosis finden sich in Tabelle 1.

In Tabelle 1 sind die 67 Fälle geordnet nach Patientennummer, Geschlecht des Patienten, genauer Diagnose, Besonderheiten der Erkrankung, Art der Vorbehandlung, Höhe der Einzeldosen und der erreichten Gesamtdosis, jeweils bezogen auf ein Kilogramm Körpergewicht.

Pat. Nr.	Alter	Geschl.	Diagnose	Besonderheiten	Vorbehandlung mit	Vincristin-sulfat Einzeldosis mg/kg KG	Gesamtdosis mg/kg KG
1	20	männl.	akute Myelose	vollständige Markinfiltration	Methotrexat, Prednison Puri-Nethol	0,02-0,03	0,22
2	70	männl.	akute Myelose	vollständige Markinfiltration	-	0,01-0,03	0,24
3	43	männl.	akute Myelose	Markinfiltration	Prednison, Cytosin-Arabinosid, Daunomycin	0,04	0,04
4	60	männl.	akute Myelose	vollständige Markinfiltration	-	0,03	0,09
5	39	weibl.	akute Myelose	Markinfiltration	-	0,03	0,03
6	52	weibl.	akute Myelose	vollständige Markinfiltration	Methotrexat, Puri-Nethol	0,02-0,04	0,14
7	32	männl.	akute Myelose	vollständige Markinfiltration	-	0,03	0,08
8	76	weibl.	akute Myelose	Markinfiltration	-	0,04	0,16
9	65	männl.	akute Myelose	vollständige Markinfiltration	-	0,03	0,03
10	77	männl.	akute Myelose	vollständige Markinfiltration	-	0,03	0,06
11	53	männl.	akute Myelose	vollständige Markinfiltration	Prednison, Methotrexat, Puri-Nethol	0,03	0,13
12	33	weibl.	akute Myelose	vollständige Markinfiltration	Methotrexat, Puri-Nethol	0,04	0,08
13	26	männl.	akuter Schub einer chron. Myelose	-	Myleran	0,04	0,23

Pat. Nr.	Alter	Geschl.	Diagnose	Besonderheiten	Vorbehandlung mit	Vincristin- sulfat Einzel dosis mg/kg KG	Gesamt- dosis mg/kg KG
14	73	männl.	akuter Schub einer chron. Myelose	Übergang in Myelo- fibrose-Syndrom	Myleran, Puri-Nethol	0,03	0,1
15	55	weibl.	akuter Schub einer chron. Myelose	-	-	0,03	0,06
16	38	weibl.	akuter Schub einer chron. Myelose	-	Prednison	0,03	0,09
17	46	weibl.	akuter Schub einer chron. Myelose	Larynx- infiltration	Myleran, Puri-Nethol	0,03	0,03
18	68	weibl.	akute Lymphoblasten- leukose	Infiltration des Gaumens	-	0,03	0,16
19	54	männl.	lymphatische Plasma- zellenleukämie	Generalisierung	Velbe, Ifosfamid	0,03-0,04	0,09
20	33	männl.	M.Hodgkin III	Generalisierung	Cytosin-Arabinosid	0,03-0,06	0,18
21	29	weibl.	M.Hodgkin III	-	Radiatio, Velbe Ifosfamid	0,08	0,16
22	45	männl.	M.Hodgkin IV	Infiltration des Lungenparenchyms	Radiatio	0,009-0,015	0,06
23	43	männl.	M.Hodgkin IV	Infiltration des Lungenparenchyms	Natulan, Prednison	0,03	0,09
24	20	männl.	M.Hodgkin IV	Halscyste	Radiatio, Trenimon, Neck-Dissection, VM 26, Ifosfamid	0,03	0,09
25	30	männl.	M.Hodgkin IV	Leberinfiltration	Ifosfamid	0,03	0,09
26	45	männl.	M.Hodgkin IV	Radiculäre Symptomatik	Neck-Dissection Radiatio	0,02-0,06	0,08
27	35	männl.	M.Hodgkin IV	Infiltration des Lungenparenchyms	Radiatio, Ifosfamid	0,02-0,03	0,05

Pat. Nr.	Alter	Geschl.	Diagnose	Besonderheiten	Vorbehandlung mit	Vincristin-sulfat Einzeldosis mg/kg KG	Gesamt-dosis mg/kg KG
28	22	männl.	M. Hodgkin IV	ulcerierender Tumor an der vorderen Thoraxwand	Proresid, Velbe Endoxan	0,03-0,05	0,22
29	47	weibl.	M. Hodgkin IV	Infiltration von Lunge, Leber, Milz	Radiatio, Prednison Velbe, Endoxan	0,06	0,06
30	33	männl.	Hodgkin-Sarkom	Infiltration von Lunge und Haut	Radiatio, Natulan Leukeran, Ifosfamid, Trenimon	0,05-0,06	0,16
31	36	männl.	Hodgkin-Sarkom	Einflußstauung, Tracheakompression	Tracheostoma, Endoxan	0,03	0,06
32	67	männl.	Lymphosarkom	Magen- und Netz-infiltration	-	0,04-0,07	0,51
33	62	männl.	Lymphosarkom	Generalisierung	Radiatio, Ifosfamid, Trenimon	0,02-0,07	0,25
34	32	männl.	Lymphosarkom	Generalisierung	Ifosfamid, VM 26, Trenimon	0,04	0,58
35	66	männl.	Lymphosarkom	Einflußstauung	-	0,08	0,16
36	60	männl.	Lymphosarkom	Generalisierung	Radiatio	0,015	0,06
37	61	männl.	Lymphosarkom	Generalisierung	-	0,02	0,04
38	67	männl.	Lymphosarkom	Generalisierung	Velbe, Prednison	0,03-0,04	0,11
39	35	männl.	Lymphosarkom	Infiltration der Meningen	Radiatio	0,03	0,09
40	43	männl.	Retothelsarkom	Generalisierung	Radiatio, Ifosfamid, Trenimon	0,04-0,05	0,17
41	32	weibl.	Retothelsarkom	Generalisierung	Radiatio, Ifosfamid, Natulan	0,08	0,52

Pat. Nr.	Alter	Geschl.	Diagnose	Besonderheiten	Vorbehandlung mit	Vincristin-sulfat Einzeldosis mg/kg KG	Gesamtdosis mg/kg KG
42	64	männl.	Retothelsarkom	Generalisierung, Einflußstauung	-	0,03-0,07	0,34
43	50	weibl.	Retothelsarkom	Einflußstauung	-	0,06	0,06
44	50	männl.	Retothelsarkom	Infiltration des Halses und der Schädelweichteile	-	0,02	0,12
45	61	weibl.	Retothelsarkom	Elephantiasis der Beine und Ummauerung der Ureteren	Endoxan, Radiatio	0,03	0,28
46	41	männl.	maligne Retikulose	Generalisierung	Endoxan, Radiatio, Leukeran, Sanamycin	0,013	0,1
47	60	weibl.	Plattenepithel-Karzinom	Einflußstauung bei Mediastinal-Tumor	Radiatio	0,05-0,08	0,13
48	64	männl.	Plattenepithel-Karzinom	Lungenmetastasen	Ifosfamid	0,03-0,05	0,16
49	63	männl.	Oesophagus-Karzinom	Lungenmetastasen	Radiatio, Endoxan	0,06	0,12
50	46	männl.	Magen-Karzinom	Lebermetastasen	B II-Resektion	0,05	0,05
51	33	weibl.	Rektum-Karzinom	Lebermetastasen	Ifosfamid	0,04	0,04
52	73	männl.	Dünndarm-Karzinoid	Lebermetastasen Ileus	Dünndarmresektion	0,03	0,1
53	68	weibl.	Gallengangs-Karzinom	Netzmetastasen	-	0,04	0,08
54	45	weibl.	Cervix-Karzinom	paraaortale Lymphknotenmetastasen	OP nach Wertheim	0,04	0,16

Pat. Nr.	Alter	Geschl.	Diagnose	Besonderheiten	Vorbehandlung mit	Vincristinsul- fat-Einzel- dosis mg/kg KG	Gesamt- dosis mg/kg KG
55	34	weibl.	Ovarial-Karzinom (Granulosazell-Tu)	mediastinale Meta- stasen, obere und untere Einflußstauung, Tracheakompression	Endoxan, Operation	0,03	0,03
56	32	männl.	Terato-Karzinom des Hodens	Lungenmetastasen, Pneumonie	Orchiektomie, Endoxan, Methotrexat, Aktino- mycin D, Velbe	0,01-0,03	0,3
57	60	männl.	Bronchus-Karzinom	Einflußstauung	-	0,04	0,04
58	69	männl.	Bronchus-Karzinom	Lebermetastasen	-	0,03	0,1
59	75	männl.	Bronchus-Karzinom	-	-	0,05	0,1
60	48	männl.	Bronchus-Karzinom	Lebermetastasen Generalisierung	-	0,04	0,04
61	68	männl.	Bronchus-Karzinom	Lymphangiosis Carcinomatosa	-	0,03	0,06
62	69	weibl.	solides kleinzelliges Mediastinal-Karzinom	Einflußstauung	-	0,06	0,12
63	27	männl.	entdifferenziertes Karzinom	generalisierte Meta- stasen, Stridor	-	0,04-0,07	0,25
64	28	männl.	entdifferenziertes großzelliges Karzinom	Einflußstauung, Tracheakompression	-	0,03-0,04	0,28
65	62	männl.	entdifferenziertes Karzinom	generalisierte Metastasierung	-	0,04	0,04
66	54	männl.	osteogenes Sarkom	Metastasierung	Radiatio	0,04-0,06	0,25
67	36	weibl.	Spindelzell-Sarkom	Lungenmetastasen	Radiatio	0,03	0,09

2. Anwendungsweise

In der Regel wurde Vincristinsulfat in wöchentlichen Abständen intravenös verabreicht. Nur einmal wurde es lokal angewendet. 36mal wurde ausschließlich eine Monotherapie durchgeführt, 31mal wurde Vincristinsulfat mit anderen Zytostatika kombiniert.

Bei den Patienten mit akuter Leukose oder akutem Schub einer chronischen myeloischen Leukämie wurde Vincristinsulfat in der Mehrzahl der Fälle mit Daunomycin und Prednison kombiniert (sog. ViDaP-Schema) (9). 4mal wurde Vincristinsulfat lediglich zusammen mit Prednison gegeben.

19mal wurde Vincristinsulfat mit Ifosfamid kombiniert. Dabei handelte es sich 6mal um lymphoretikuläre Systemerkrankungen, 13mal um solide Tumoren.

Wir versuchten, mit dieser Kombination eine Synchronisationsbehandlung durchzuführen (14, 17). In einem ersten Schritt gaben wir Vincristinsulfat zur Blockierung der Mitosephase. In einem zweiten Schritt - 24 bis 48 Stunden später - gaben wir Ifosfamid in relativ hoher Dosierung. Ifosfamid, das hauptsächlich in der DNS-Synthese-Phase des Generationszyklus wirkt (17), sollte die durch Vincristinsulfat teilsynchronisierten Tumorzellen in der nachfolgenden DNS-Synthesephase wirksamer angehen können.

3. Dosierung

Vincristinsulfat wurde in Einzeldosen zwischen 0,009 und 0,08 mg/kg KG angewendet. Es wurden Gesamtdosen zwischen 0,03 und 0,38 mg/kg KG erreicht.

In 49 Fällen wurde mit gleichbleibenden Einzeldosen behandelt, 18mal wurde die Höhe der Einzeldosis während der Behandlung variiert.

4. Untersuchungen während der Behandlung

Zur Objektivierung des Behandlungserfolges wurden nach Möglichkeit vergleichbare Untersuchungsmethoden herangezogen wie Sternalmarkuntersuchungen, Röntgenbefunde und Umfangmessungen äußerlich erreichbarer Tumoren.

In regelmäßigen Abständen wurden Blutuntersuchungen durchgeführt, wobei besonders auf das Verhalten der Leukozytenzahlen geachtet wurde.

20 Patienten wurden bis zu fünfmal einer eingehenden neurologischen Untersuchung unterzogen, um die bei Vincristinbehandlung bekannten neurotoxischen Nebenerscheinungen in ihrer Entwicklung verfolgen zu können (5, 8, 22).

III. ERGEBNISSE

1. Behandlungserfolge

Bei der Beurteilung des Behandlungserfolges wurde unterschieden zwischen

- a) Vollremission, d.h. Verschwinden sämtlicher subjektiver oder objektiver Krankheitszeichen,
- b) Teilremission, d.h. Stillstand oder teilweiser Rückschritt der Erkrankung,
- c) primäre Resistenz, d.h. kein Ansprechen auf die Behandlung,
- d) sekundäre Resistenz, d.h. anfänglich Stillstand oder Rückschritt der Erkrankung, dann aber Fortschreiten des Tumorwachstums trotz weiterer Medikation.

In dieser Weise geordnet lassen sich unsere Ergebnisse in Tabelle 2 zusammenfassen.

Tabelle 2 enthält eine zahlenmäßige Darstellung der Behandlungsergebnisse bei den einzelnen Erkrankungen.

Erkrankung	Fallzahl	Vollremission	Teilremission	prim. Resistenz	sek. Resistenz	nicht zu beurteilen
akute Myelose	12	2	4	4	-	2
akuter Schub e. chron. Myelose	5	-	1	4	-	-
akute Lymphoblastenleukose	1	-	-	-	1	-
lymphat. Plasmazellenleukämie	1	-	-	1	-	-
Lymphogranulomatose	10	-	4	1	5	-
Hodgkin-Sarkom	2	-	1	1	-	-
Lymphosarkomatose	8	1	4	-	2	1
Retothelsarkomatose	6	1	3	-	2	-
maligne Retikulose	1	-	1	-	-	-
Karzinom	19	-	7	10	2	-
mesenchymales Sarkom	2	-	1	-	1	-
Summe	67	4	26	21	13	3

Eine Vollremission konnte in 4 Fällen erreicht werden, davon 2mal bei Patienten mit einer akuten Leukämie. Beide Patienten wurden nach dem ViDaP-Schema behandelt. Bei einem der Patienten war ein vergeblicher Versuch mit Puri-Nethol und Methotrexat vorausgegangen. In beiden Fällen blieb bei dem später

auftretenden Rezidiv der erneute Behandlungsversuch mit dem ViDaP-Schema erfolglos.

Bei einer Lymphosarkomatose und einer Retothel-sarkomatose in weit fortgeschrittenem Stadium sahen wir eine überraschend schnelle und vollständige Rückbildung der überfaustgroßen Lymphknotenvergrößerungen.

Bei dem einen Patienten entwickelte sich erst nach einem Jahr ein Rezidiv, das nicht mehr beherrschbar war. Der andere Patient ist jetzt, 4 1/2 Jahre später, weiterhin ohne Tumornachweis.

Eine Teilremission wurde insgesamt 26mal erzielt. Bei den Patienten mit akuter Myelose wurde zusätzlich mit Daunomycin und Prednison behandelt. Auch ein Schub einer chronischen myeloischen Leukämie konnte mit diesem Schema in eine Teilremission gebracht werden.

2mal wurde bei Patienten mit fortgeschrittener Lymphogranulomatose (Stadium IV) eine Teilremission erzielt. In dem einen Fall wurde Vincristinsulfat mit Ifosfamid kombiniert, in dem anderen Fall wurde es lokal in eine Zyste appliziert, die nach einer Neck Dissection aufgetreten war. Zunächst hatte im Narbengebiet eine Fistelöffnung bestanden, aus der sich große Mengen klaren Sekrets entleerten. Dann schloß sich die Fistelöffnung, und es bildete sich eine Zyste, die große Ausmaße annahm und mit heftigsten Schmerzen verbunden war. Wegen dieser starken Beschwerden mußte die Zyste mehrmals täglich punktiert werden. In dem Punktat ließen sich Tumorzellen nicht sicher nachweisen.

Nach lokaler Anwendung von Vincristinsulfat versiegte die Sekretproduktion und die Spannungsschmerzen ließen nach. Auf die vorher erfolgte systemische Behandlung hatte die Zyste nicht angesprochen.

Bei einem Patienten mit Hodgkin-Sarkom bestand infolge massiver Lymphknotenvergrößerungen im Mediastinum eine obere Einflußstauung mit Einengung der Trachea. Es war deswegen in einem auswärtigen Krankenhaus bereits ein Tracheostoma angelegt worden. Eine Kombinationsbehandlung mit Vincristinsulfat und Ifosfamid leitete einen raschen Rückgang der Tumormassen ein. Durch nachfolgende Strahlenbehandlung konnte ein fast vollständiges Verschwinden der Lymphknotenvergrößerungen erzielt werden.

4 Lymphosarkomatosen und 3 Retothelsarkomatosen ließen sich durch Vincristinsulfat in ihrer Progredienz einschränken. Dabei wurden je 2 Fälle in Kombination mit Ifosfamid behandelt. In einem Fall bildete sich die Einflußstauung der unteren Extremitäten schnell zurück. In einem anderen Fall besserte sich eine lebensbedrohliche obere Einflußstauung bereits nach der ersten Gabe von Vincristinsulfat.

Den 7 Teilerfolgen bei der Behandlung von inoperablen Karzinomen lag 5mal eine Kombinationsbehandlung mit Ifosfamid zugrunde. In 4 Fällen konnte auch bei diesen soliden Tumoren eine obere Einflußstauung überraschend schnell beseitigt werden. Dabei handelte es sich um ein metastasierendes nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom mit unbekanntem Primärtumor, ein kleinzelliges und ein großzelliges entdifferenziertes Bronchialkarzinom, sowie ein metastasierendes Granulosazellkarzinom des Ovars. Ein Patient mit einem Teratokarzinom des Hodens war bereits mit verschiedenen Zytostatika vorbehandelt worden. Die Metastasierung der Lunge war

so weit fortgeschritten, daß eine hochgradige Dyspnoe bestand. Die sofort eingeleitete Kombinationsbehandlung mit Vincristinsulfat und Ifosfamid bewirkte einen Rückgang der röntgenologisch nachweisbaren Lungenverschattungen von überraschendem Ausmaß. Der Patient erreichte völlige Beschwerdefreiheit.

Bei einem Patienten mit stenosierendem Ösophaguskarzinom und einem anderen hochsitzenden Magenkarzinom wurde durch Vincristinsulfat-Behandlung eine Besserung der dysphagischen Beschwerden bewirkt.

Bei einem Patienten mit einem osteogenen Sarkom konnte Schmerzfreiheit und eine - wenn auch kurzzeitige - Wachstumshemmung erzielt werden.

Eine primäre Resistenz lag in 22 Fällen vor. Besonders häufig fanden wir sie bei Karzinomen (10 Fälle), akuten Myelosen und akuten Schüben chronischer Myelosen (8 Fälle). Ebenfalls kein Ansprechen der Therapie sahen wir bei dem Patienten mit lymphatischer Plasmazell-Leukämie und zwei Patienten mit fortgeschrittener Lymphogranulomatose.

In 13 Fällen entwickelte sich nach anfänglichem Ansprechen der Behandlung eine sekundäre Resistenz. Betroffen waren 3 Patienten mit fortgeschrittener Lymphogranulomatose, je 2 Patienten mit Lymphosarkomatose und Retothelsarkomatose, 3 Patienten mit Karzinomen und 1 Patient mit einer akuten Lymphoblastenleukose.

In drei Fällen war eine Erfolgsbeurteilung nicht möglich. Bei diesen war der Krankheitsprozeß bereits so weit fortgeschritten, daß die Patienten kurz nach Behandlungsbeginn verstarben. Es handelte sich um zwei akute Leukosen und eine Lymphosarkomatose.

2. Wirkungseintritt

Auffallend war bei allen Fällen der Vincristinbehandlung, die nicht primär resistent waren, ein rascher Wirkungseintritt bereits nach der ersten Gabe des Medikamentes, besonders bei den Lympho- und Retothelsarkomatosen. Dies war besonders eindrucksvoll bei den 9 Patienten mit lebensbedrohlicher Einflußstauung.

3. Dosisabhängigkeit des Erfolges

Bei 46 Fällen mit beurteilbarem Erfolg wurden gleichbleibend hohe Einzeldosen von Vincristinsulfat angewendet. Anhand dieser Fälle wurde untersucht, ob eine Abhängigkeit zwischen der Höhe der Einzeldosierungen und dem Ausmaß des Behandlungserfolges besteht.

Tabelle 3 enthält eine Aufstellung der Behandlungserfolge bei den Fällen mit gleichbleibenden Einzeldosen Vincristinsulfat.

Erfolg	Einzeldosierung mg/kg KG							
	0,013	0,015	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,08
Vollremission				1	1			1
Teilremission	1			9	1	1	5	2
prim. Resistenz			1	10	7	2		
sek. Resistenz		1	1	1	1			
Summe	1	1	2	21	10	3	5	3

Wir fanden, daß bei den Behandlungen mit Einzeldosen über 0,05 mg/kg KG ausschließlich Voll- und Teilremissionen erreicht wurden. Dies entspricht auch den Beobachtungen an vier Fällen mit wechselnd hohen Einzeldosen, von denen keine unter 0,05 mg/kg KG lag.

Die am häufigsten eingesetzten Einzeldosen waren 0,03 und 0,04 mg/kg KG. Eine sichere Korrelation zum Behandlungserfolg ließ sich hier nicht erkennen.

Im darunterliegenden Dosierungsbereich wurden primäre und sekundäre Resistenzen häufiger beobachtet. Hier dient zusätzlich ein Fall zur Bestätigung, bei dem sich mit Einzeldosen zwischen 0,009 und 0,015 mg/kg KG eine sekundäre Resistenz entwickelte. Eine Ausnahme bildet jedoch ein Fall, bei dem sich mit Einzeldosen von 0,013 mg/kg KG ein Teilerfolg einstellte, ohne daß sich sekundäre Resistenz entwickelte.

4. Erfolgsdauer

Die Dauer des Behandlungserfolges war meist nur kurz. In 13 Fällen bildete sich noch während der Vincristinsulfat-Behandlung eine Resistenz.

Die Vollremission hielt bei den akuten Myelosen nur zwei Monate, bei der Lymphosarkomatose nahezu ein Jahr an. Der Patient mit Retothelsarkomatose jedoch befindet sich nun schon viereinhalb Jahre in Vollremission. Bei ambulanten Nachuntersuchungen war der Patient in sehr gutem Allgemeinzustand. Die Dauer der Teilremission lag zwischen zwei Wochen und zwei Monaten. Der Erfolg bei der Behandlung des großzelligen entdifferenzierten Mediastinalkarzinoms hält bereits 15 Monate an.

5. Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden während oder nach der Behandlung mit Vincristinsulfat beobachtet:

a) neurotoxische Erscheinungen	in 23 Fällen
b) weitgehender Haarausfall	in 12 Fällen
c) schwere Obstipation	in 7 Fällen
d) hochgradige Leukopenie	in 4 Fällen
e) tiefe Armvenenthrombose	in 1 Fall.

a) Neurotoxische Erscheinungen

Bei 20 der mit Vincristinsulfat behandelten Fälle wurde eine eingehende fachneurologische Untersuchung durchgeführt. 16 dieser Patienten wiesen ein polyneuritisches Syndrom auf. 7 weitere Patienten litten unter polyneuritischen Beschwerden.

Die neurologische Symptomatik betraf in allen Fällen ausschließlich das periphere Nervensystem, wirkte sich nur an den Extremitäten aus und war stets symmetrisch angeordnet.

Anamnestisch war von den Patienten mit neurologischen Störungen immer ein vorangehendes Auftreten

von Parästhesien an den Extremitätenenden zu erheben. Diese wurden zum Teil bereits vom 6. Tage an nach Behandlungsbeginn angegeben.

Im Rahmen der neurologischen Untersuchungen wurden Störungen der Motilität, Sensibilität und Reflexe im Bereich der Extremitäten gefunden. Sie lagen in den meisten Fällen nebeneinander in unterschiedlichem Ausmaß vor.

M o t i l i t ä t s s t ö r u n g e n traten vor allem als Paresen der Fingerstrecker- und Spreizer, sowie der Zehenheber auf. Im Ausmaß der motorischen Ausfallserscheinungen zeigte sich folgende Abhängigkeit von der erreichten Gesamtdosis:

0,06 - 0,09 mg/kg KG	leichte bis mittelgradige Paresen
0,11 - 0,26 mg/kg KG	distal hochgradige, proximal leichte Paresen
0,27 - 0,34 mg/kg KG	hochgradige Paresen der Extremitätenenden, mittelgradige Paresen im Schulter und Beckengürtel.

S e n s i b i l i t ä t s s t ö r u n g e n zeigten sich als Hypästhesien im Bereich der Extremitätenenden. Qualitativ war besonders die Berührungsempfindlichkeit gestört. Auch hier war eine Abhängigkeit der Ausbreitung zur Dosis zu erkennen. Die Störungen reichten von den Finger- und Zehenenden bei den niedrigen Dosen bis hinauf zu Teilen der Unterarme und Unterschenkel bei den höheren Dosen.

R e f l e x m i n d e r u n g e n traten bei allen Patienten mit polyneuritischem Syndrom auf. Als konstantes Symptom erwies sich das Fehlen des Achillessehnenreflexes. Die übrigen Sehnenreflexe waren abgeschwächt oder fehlten, wenn Gesamtdosen über 0,1 mg/kg KG erreicht worden waren. In allen Fällen

mit Gesamtdosen über 0,27 mg/kg KG waren keine Sehnenreflexe mehr auslösbar.

Die ersten sicheren polyneuritischen Zeichen wurden in einem Fall bereits 18 Tage nach Beginn der Vincristinsulfat-Behandlung gefunden. In der Regel zeigten sich neurologische Störungen, wenn sie überhaupt auftraten, erst ab dem 21. Tag nach Behandlungsbeginn. Je höher die Gesamtdosis war, desto länger dauerte die Entwicklung der Polyneuritis bis zu dem entsprechenden Höhepunkt. Von da ab setzte eine allmähliche Abnahme der Symptomatik ein, die in ihrer zeitlichen Entwicklung wesentlich langsamer zu sein schien als die Entstehung. Eine völlige Rückbildung des polyneuritischen Syndroms konnte nicht beobachtet werden.

b) Haarausfall

Einen nahezu vollständigen Haarausfall beobachteten wir bei 12 Patienten. Bei einer Anzahl weiterer Patienten zeigte sich ein geringfügiger Haarverlust, der sich trotz Weiterbehandlung mit Vincristinsulfat stets als reversibel erwies.

c) Schwere Obstipation

Vom Beginn der Vincristinsulfat-Behandlung an erhielten alle Patienten täglich Laxantien. Dennoch entwickelte sich in 7 Fällen eine schwere Obstipation, die sich bei 5 Patienten bis zu einem subileus-ähnlichen Zustand steigerte. Trotz massiver Behandlung mit Einläufen und cholinergischen Substanzen nahm die Darmtätigkeit ihre Funktion erst nach mehreren Tagen allmählich wieder auf.

d) Hochgradige Leukopenie

Die Behandlung mit Vincristinsulfat wirkte sich auf das periphere Blutbild nur selten nachteilig aus. In den meisten Fällen sank nach Behandlungsbeginn die Zahl der Erythrozyten und der Hämoglobingehalt geringfügig ab. Die Zahl der Thrombozyten blieb meist unverändert, in einigen Fällen stieg sie sogar kurzzeitig an. Ein Rückgang der Leukozytenwerte war regelmäßig nach den ersten Gaben von Vincristinsulfat zu verzeichnen. Sie kehrten jedoch meist innerhalb eines Behandlungsintervalles zum Ausgangswert zurück. Lediglich in 4 Fällen trat eine progrediente Leukopenie unter $1000/\text{mm}^3$ auf, derentwegen von einer Weiterbehandlung Abstand genommen werden mußte.

e) Tiefe Armvenenthrombose

Bei einem Patienten bildete sich zwei Tage nach der Injektion von Vincristinsulfat eine tiefe Armvenenthrombose.

IV. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Bei Wertung des Therapieerfolges, den wir bei der Behandlung von 67 Patienten mit Vincristinsulfat erzielen konnten, muß berücksichtigt werden, daß Vincristinsulfat nur in 25 Fällen als erstes Zytostatikum zur Anwendung kam. 42mal war eine Behandlung mit anderen Zytostatika vorausgegangen. Bei zytostatisch vorbehandelten Patienten sind die Erfolgsaussichten erfahrungsgemäß geringer als bei Erstbehandlung. Wir haben demnach sicherlich eine negative Auslese.

Desweiteren muß berücksichtigt werden, daß Vincristinsulfat nur bei 36 Patienten als einziges Zytostatikum zur Anwendung kam. In 31 Fällen wurde es mit anderen Mitteln kombiniert. Die erzielten Erfolge sind in diesen Fällen demnach nicht allein dem Vincristinsulfat zuzuschreiben.

Insgesamt konnten 4 Vollremissionen und 26 Teilremissionen erzielt werden. 13mal sprachen die Tumoren zumindest kurzfristig auf die Behandlung an, bevor sich eine sekundäre Resistenz bildete. Somit ließen sich von 67 Tumoren immerhin 43 vorübergehend bessern.

Am besten sprachen die Tumoren des lymphoretikulären Systems auf Vincristinsulfat an. Möglicherweise wird durch das nur kurze Zeit wirksame Vincristinsulfat von diesen Tumoren mit hoher Mitoserate ein größerer Anteil erfaßt als bei langsam wachsenden Tumoren mit geringer Mitosenzahl.

Auch bei der Behandlung von Karzinomen waren mehrere Teilerfolge zu verzeichnen. Diese sind wohl auf die Kombinationsbehandlung mit Ifosfamid zu-

rückzuführen. Hier wurde der stathmokinetiche Effekt von Vincristinsulfat zur Teilsynchronisation ausgenutzt (17). Dadurch sollte der alkylierenden Substanz Ifosfamid eine breitere Angriffsfläche geboten werden (14).

Bei tumorbedingten Einflußstauungen und Einengungen der Luftröhre erwies sich der Einsatz von Vincristinsulfat als besonders nützlich. Das akute Geschehen konnte in mehreren Fällen überraschend schnell und ohne unmittelbar auftretende Nebenwirkungen abgewendet werden. Vincristinsulfat scheint in solchen Fällen der Strahlenbehandlung überlegen zu sein, da bei dieser durch das auftretende Ödem die lebensbedrohliche Situation zunächst noch verschlechtert werden kann.

Bei niedrigen Dosen entwickelte sich leichter eine Resistenz gegen Vincristinsulfat, während höhere Einzeldosen häufiger ein positives Ergebnis sichernten.

Die Dauer der Erfolge war bis auf wenige Ausnahmen nur sehr kurz. In einigen Fällen kam es noch während der Behandlung zu einem erneuten Fortschreiten des Tumorwachstums.

Nach mittleren und höheren Gesamtdosen kam es regelmäßig zum Auftreten eines zum Teil schweren polyneuritischen Syndroms.

Legt man alle aus dieser Untersuchung gewonnenen Erkenntnisse zu Grunde, so ergeben sich für die Anwendung von Vincristinsulfat bei der Behandlung maligner Tumoren folgende Gesichtspunkte:
Vincristinsulfat eignet sich gut zur Behandlung der Tumoren des lymphoreticulären Systems. Eine besonders erfolgversprechende Indikation stellen lebensbedrohliche Situationen dar, die durch Tumor-

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. Bohannon, R.A., D.G. Miller and H.D. Diamond:
Vincristine in the treatment of Lymphomas and Leukemias.
Cancer Res. 23: 613-621 (1963)
2. Cardinali, G., G. Cardinali and M.A. Enein:
Studies on the antimitotic activity of Leucocristine.
Blood 21: 102-110 (1963)
3. Coltman Ch., G.M. Dudley, M. Lane, J.J. Costanzi,
A. Haut and E.A. Gehain:
Further clinical studies of combination chemotherapy using cyclophosphamide, Vincristine, methotrexate and 5-fluouracil in solid tumors.
Amer. J. Med. Sc. 261: 73-78 (1971)
4. Costa, G., M.M. Hreshchyshyn and J.F. Holland:
Initial clinical studies with Vincristine.
Cancer chem. rep. 24: 39-44 (1962)
5. Daun, H., und G. Hartwich:
Die Vincristin-Polyneuritis.
Fortschr. Neurol. Psychiat. 39: 151-165 (1971)
6. Desai, D.V., E.Z. Ezdinli and L. Stutzman:
Vincristine therapy of Lymphomas and chronic Lymphocytic Leukemia.
Cancer 26: 352-359 (1970)
7. Frei III, E., J. Whang, R.B. Scoggins, E.J. van Scott, D.P. Rall and M. Ben:
The stathmokinetic Effect of Vincristine.
Cancer Res. 24: 1918-1925 (1964)
8. Freund, H.-J., K. Kendel und P. Obrecht:
Zur Klinik und Pathophysiologie der Vincristin-Nebenwirkungen am Nervensystem.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 196: 319-330 (1969)

9. Gerhartz, H.:
Chemotherapie der akuten Leukämien.
Dtsch.Med.Wschr. 92: 2371 (1967)
10. Goerz, G. und R. Haensch:
Mitosehemmung durch Vinca-Alkaloide bei malignen Systemerkrankungen der Haut.
Dtsch.Med.Wschr. 94: 998-999 (1969)
11. Gubisch, N.J., D. Norena, Ch.P. Perlia and S.G. Taylor III:
Experience with Vincristine in solid tumors.
Cancer chem.rep. 32: 19-22 (1963)
12. Hardisty, R.M., T.J. Elwain, C.W. Darby:
Vincristine and Prednisone for the Induction of remissions in acute childhood Leucemia.
Brit.Med.J. 2: 662-665 (1969)
13. Hartwich, G., J. Becker und H.-F. Fuchs:
Behandlung tumorbedingter Einflußstauung mit Vincristinsulfat.
Fortschr.Med. 87: 401-405 (1969)
14. Hartwich, G., H.-F. Fuchs und B. Neidhardt:
Zytostatische Behandlung teilsynchronisierter Tumoren.
Fortschr.Med. 90: 46-49 (1972)
15. Johnson, I.S., I.G. Armstrong, M. Gorman and J.P. Burnett:
The Vinca alkaloids: A new class of oncolytic agents.
Cancer Res. 23: 1390-1427 (1963)
16. Klein, H.O., K.J. Lennartz:
In-vitro-Untersuchung zur Proliferationskinetik von Erythroblasten, myeloischen Vorstufen und Tumorzellen des Menschen.
Med.Welt 43: 1853-1855 (1970)
17. Klein, H.O., K.J. Lennartz, W. Habicht, M. Eder und R. Gross:
Synchronisation von Ehrlich-Ascites-Tumorzellen und ihre Bedeutung bei der Anwendung eines alkylierenden Cytostaticums.
Klin.Wschr. 48: 1001-1005 (1970)

18. Lampert, F.:

Vincristin als Mittel zur Remissions-
einleitung bei der akuten Leukämie im
Kindesalter und bei Lymphosarkom.
In: Int. Symposion über die Anwendung
der Vinca-Alkaloide Velbe und Vincristin.
Urban & Schwarzenberg Verlag,
München-Berlin-Wien (1969)

19. Martin, J. and N. Compston:

Vincristine sulfate in the treatment
of Lymphoma and Leukemia.
Lancet 2: 1080-1083 (1963)

20. Obrecht, P., F. Melchert und L. Boutis:

Die Behandlung maligner Lymphome unter be-
sonderer Berücksichtigung des Morbus Hodgkin
mit Vinca-Alkaloiden.
In: Int.Symposion über die Anwendung der
Vinca-Alkaloide Velbe und Vincristin.
Urban & Schwarzenberg Verlag,
München-Berlin-Wien (1969)

21. Oehme, J. und C. Eschenbach:

Die Behandlung von akuten Leukämien mit
Vincristinsulfat.
Dtsch.Med.Wschr. 25: 1208-1214 (1964)

22. Sandler, S.G., W. Tobin and E.S. Henderson:

Vincristine induced neuropathie: A clinical
study of fifty leucemic patients.
Neurology (Minneapolis) 19: 367-374 (1969)

23. Svoboda, G.H.:

Alcaloids of Vinca rosea (Catharantus
roseus) IX. Extraction and Characteri-
sation of Leurosidine and Leucocristine.
Lloydia 24: 173 (1961)

24. Vainutis, K. und M.D. Vaitkevicius:

Vinca-Alkaloide in der Behandlung des Krebses.
In: Int.Symposion über die Anwendung der
Vinca-Alkaloide Velbe und Vincristin.
Urban & Schwarzenberg Verlag,
München-Berlin-Wien (1969)

25. Whitelaw, D.M., D.H. Cowan, F.R. Cassidy
and T.A. Patterson:

Clinical experience with Vincristine.
Cancer chem.rep. 30: 13-20 (1963)

26. Yount, W.J. and H.E. Finkel:

Treatment of refractory reticulum
cell sarcoma with low doses of Vin-
cristine sulfate.
J.Amer.med.Ass. 197: 535-538 (1966)

L e b e n s l a u f

Am 31. August 1941 wurde ich in Berlin geboren.
Meine Eltern sind der Facharzt für innere Krankheiten Dr. med. Rudolf Richter und seine Frau Margarete, geborene Picard.

Nach dem Besuch der Volksschule und des Humanistischen Gymnasiums in Kaufbeuren/Allgäu, legte ich dort im Juni 1962 die Reifeprüfung ab.

Vom Oktober 1962 bis März 1964 absolvierte ich meinen Grundwehrdienst bei der Bundeswehr.

Von Mai 1964 bis Juli 1969 studierte ich an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen Medizin. Die ärztliche Prüfung beendete ich im Februar 1970.

Am 12. August 1966 heiratete ich die damalige Studentin der Medizin Kristine Dames.

Während meiner Medizinalassistentenzeit vom Mai 1970 bis zum Juni 1972 war ich an der Kinderklinik, der Chirurgischen und der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen tätig.

Nach Erhalt der Approbation am 30. Juni 1971 arbeitete ich bis Mai 1972 in der Anästhesie-Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen. Am 1. Juni 1972 begann ich meine Ausbildung zum Facharzt an der Kinderklinik in Erlangen.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990